

「慢性透析症例での心血管疾患をいかに治療するか？」

慢性腎臓病における貧血と心疾患

尾山 純一* 野出 孝一

Junichi OYAMA, MD*, Koichi NODE, MD, FJCC

佐賀大学医学部循環器内科

要約

慢性腎臓病は、心腎症候群として近年クローズアップされている。腎機能の低下は体液貯留をもたらし、さらには腎性貧血を生じる。心拍出量低下を伴う心疾患にとって、貧血は負荷となり、心拍出量の低下による腎血流量の低下および交感神経活性の上昇も相まってレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の亢進につながることから、腎性貧血は、腎臓病、心臓病双方に対し増悪因子と考えられる。腎性貧血に対し、早期からのエリスロポエチンによる治療は透析導入までの時間を延ばし、腎疾患の悪化を予防するだけでなく、酸化ストレスや炎症性サイトカインや臓器虚血の改善などにより、心臓病の悪化を抑制することが示唆される。しかし、過度の補正は心血管および腎疾患を悪化させる可能性がある。

<Keywords> 心腎症候群

腎性貧血

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

酸化ストレス

エリスロポエチン

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 268 – 272

心疾患と腎臓病（心腎症候群）

従来より心疾患（cardiovascular disease: CVD）と慢性腎臓病（chronic renal disease: CKD）は密接な関係が報告されている。たとえば、

①心不全患者においては、腎機能（糸球体濾過率: GFR）と心機能（左室駆出率: LVEF）が低下すると相乗的に予後が悪化する¹⁾

②CKDとCVDの合併症例では死亡率が高くなる²⁾

ことが報告されている。さらに大規模住民健康調査において、糸球体濾過率（GFR）が低下するほど心血管病イベントの発生頻度が高くなることが報告されている³⁾。

では、なぜCKDとCVDが相互に悪影響をもたらすのか。一般的に、背景因子として喫煙、肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症は腎機能および心機能の低下をもたらすことが知られている。腎機能低下は、体液の貯留を招きレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（renin-angiotensin-aldosterone system: RAS）を亢進し腎血流量を低下させ、また心機

能低下は、心拍出量低下から腎血流量の低下および交感神経系を亢進し、体液貯留やRAS亢進を促す。さらに腎機能低下による貧血は心機能に悪影響を及ぼす。またそれぞれの関係に、炎症、酸化ストレス、一酸化窒素のバランスが重要な役割を果たすと考えられる（**図1**）。われわれの研究ではCKDと脂質異常症を合併する患者にフルバスタチンを3カ月間投与すると、腎機能改善効果までは認められなかったが、尿中アルブミンおよび酸化ストレスが有意に低下することが明らかになった⁴⁾（**図2**）。

心腎貧血症候群

(cardio-renal anemia syndrome)

1. 腎性貧血と腎不全

近年、心腎貧血症候群という概念が提唱されている。この概念は、貧血を媒介として、虚血や酸化ストレスが惹起され体液貯留および炎症を引き起こし、心臓病および腎臓病両方の病態悪化に関与していると考えられるものである⁵⁾（**図3**）。

では、実際に腎性貧血は腎不全の悪化につながるのだろうか。RENAAL試験では、貧血が進行するほど、末期腎不全への移行や死亡率が高くなる⁶⁾。さらに、Hb値が9.0 g/dl以

*佐賀大学医学部循環器内科
849-8501 佐賀市鍋島町5-1-1
E-mail: junoyama@cc.saga-u.ac.jp

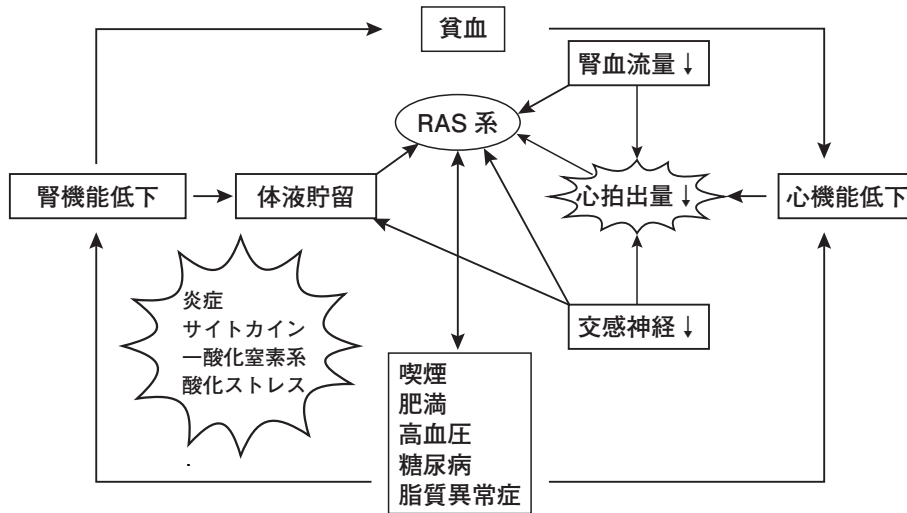


図1 慢性腎臓病 (CKD) と心疾患 (CVD) : 心腎相関.

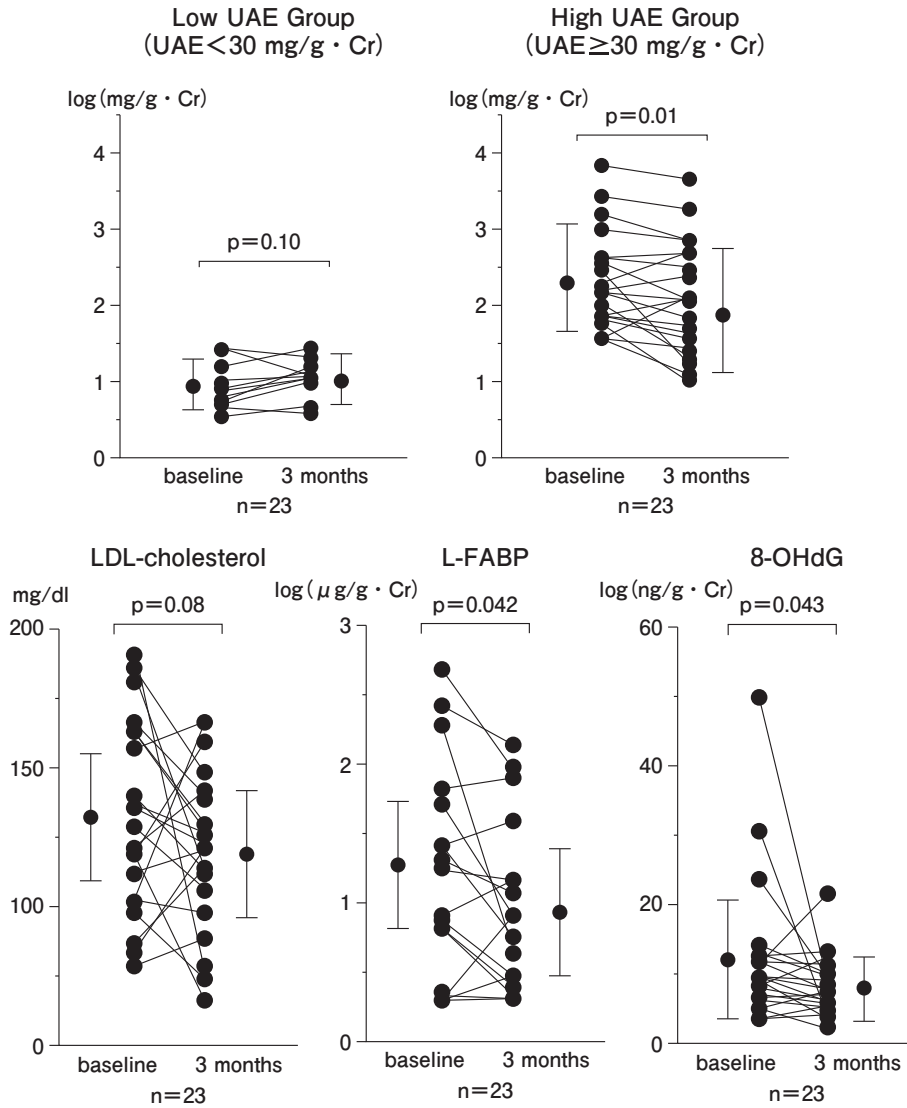


図2 慢性腎不全合併脂質異常症患者に対するスタチンの効果。
 UAE:尿中アルブミン排泄量, L-FABP:L型脂肪酸結合蛋白, 8-OHdG:8-hydroxydeoxyguanosine (DNA酸化損傷マーカー). (文献4)より引用

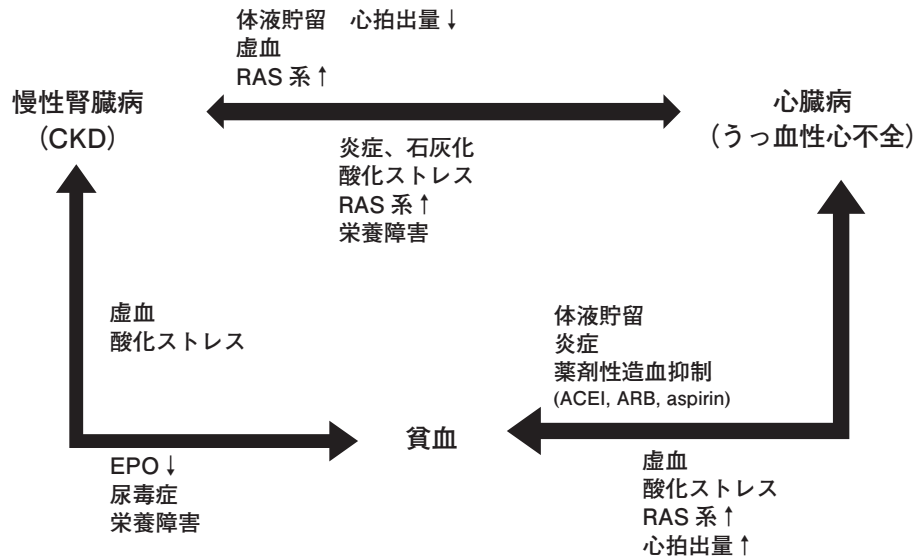


図3 cardio-renal anemia syndrome (CRA 症候群). (文献5) より引用)

下になって治療を開始するよりも、腎性貧血を早くから補正するほうが、腎機能悪化を抑えられることが報告されている⁷⁾。

2. 腎性貧血と心疾患

では、腎性貧血と心疾患にはどのような関係があるのだろうか。従来の研究結果⁸⁾から、

- ①NYHA クラスが上昇するほど貧血が進む
- ②貧血が進んでいるほど心不全の入院が増加し、予後が悪い

ということが明らかになっている。すなわち心疾患と腎性貧血はお互いに密接な相関があり影響しあっていると考えられる。

3. 貧血の改善による心血管系への影響

それでは、実際に貧血の改善は心機能に影響を与えるのだろうか。

小規模な臨床研究だが、慢性心不全患者に対しエリスロポエチン (EPO) 製剤を投与すると、運動耐容能、NYHA クラス分類および腎機能を改善しBNPを低下させることが明らかになっている⁹⁾。

そこでわれわれは、透析導入前の腎性貧血を伴う慢性腎臓病患者において、EPOの心、腎、血管への効果について検討した¹⁰⁾ (図4)。

15例の腎性貧血を伴う非糖尿病性CKD患者 (平均年齢: 63 ± 8 歳, 男性: 9名, 女性: 6名, 血清ヘモグロビン (Hb) 値: 8.1 ± 0.5 g/dl, 推定糸球体濾過量 (eGFR): 13.26 ± 4.84 ml/min) に対し6カ月間のEPO製剤を投与した。血清Hb値は 8.1 ± 0.5 g/dl から 11.4 ± 0.7 g/dl と有意に改善した。胸部X線写真上の心胸比、心臓超音波検査上の左室駆出率は治療前後で変化はなかったが、血中脳性利尿ペプチド値は改善を認めた。さらに、尿中蛋白、腎臓における酸化ストレスおよび尿細管障害の指標として用いられる尿中L型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP)、酸化ストレスの指標となる尿中8-OHdG値、内因性一酸化窒素合成酵素阻害物質である非対称性ジメチルアルギニン値 (ADMA) は有意な低下を認めた。また、興味深いことに、動脈硬化の指標として用いられる上腕動脈-足首動脈間の動脈波伝達速度 (baPWV) や頸動脈エコー検査による頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) も改善を認めた。

結論として、EPOは慢性腎臓病患者の貧血を改善するだけでなく、腎障害、酸化ストレス、動脈硬化の進展を減弱させることが明らかになった。このことから、腎性貧血の治療としてのEPO製剤は、心腎の悪循環を断ち切って状態の悪化を防ぐ可能性が考えられる。

では、貧血の治療はどこまで行えばよいのだろうか。改善すればするだけ良い効果が得られるのだろうか。

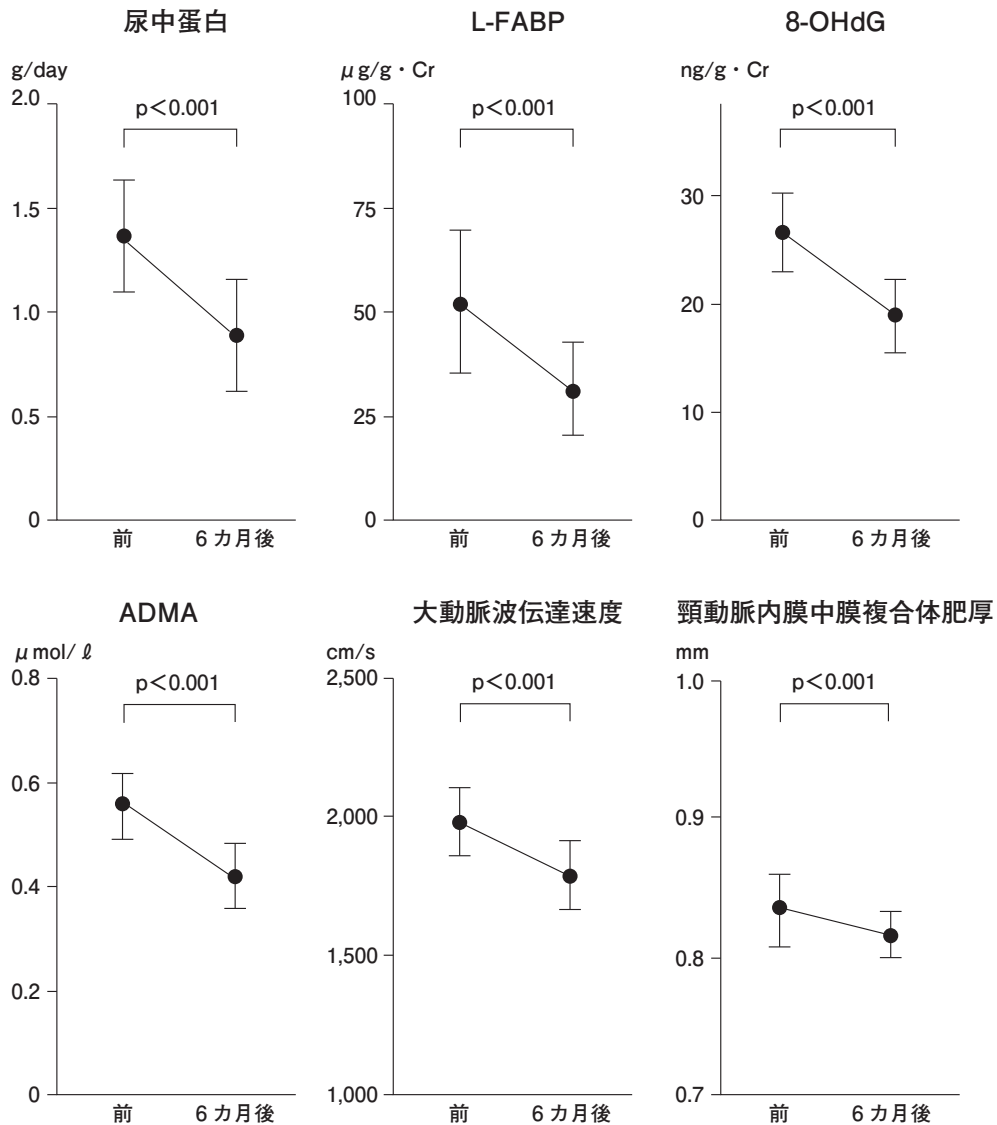


図4 末期腎不全患者におけるエリスロポエチン製剤の効果について。
 L-FABP：L型脂肪酸結合蛋白，8-OHdG：8-hydroxydeoxyguanosine (DNA酸化損傷マーカー)，
 ADMA：非対称性ジメチルアルギニン(内因性NO合成酵素拮抗物質)。(文献10)より引用)

CREATE試験では、高ヘモグロビン値 (Hb > 13.5 g/dl) まで治療した群は、低ヘモグロビン値 (Hb = 11.5 g/dl) 程度で治療した群よりも、QOLは改善されたものの、eGFRに差はなく、また心血管イベントも差を認めなかったが、透析までの時間が逆になくなってしまったという衝撃的な報告がなされた¹¹⁾。

さらにCHOIR試験では、ヘモグロビン値 (Hb) 13.5 g/dl 以上まで治療したほうが、1.5 g/dl程度で治療した群よりも予後が悪いことが明らかになった¹²⁾。

以上の研究結果をふまえて、日本透析医学会から発表された『慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン』(2008年度版)¹³⁾では、①透析患者においては、Hb 12 g/dl、若しくは13 g/dl (活動性の高い比較的若年者)を超える場合、②さらに透析前および非透析患者においてはHb 12 g/dl (重篤な心・血管系疾患を有する場合)、若しくは13 g/dl (重篤な心血管系疾患の既往・合併のある患者)を超える場合にはEPO製剤の休業および減量を推奨している。

まとめ

以上より、以下のように結論できる。

(1) 慢性腎臓病は、心腎症候群として近年クローズアップされている。

(2) 腎性貧血は、腎臓病、心臓病双方に対し増悪因子と考えられる。

(3) 腎性貧血に対し、早期からのEPOによる治療は透析導入までの時間を延ばし、腎疾患の悪化を予防するだけでなく、酸化ストレスや炎症性サイトカインや臓器虚血の改善などにより心臓病の悪化を抑制することが示唆される。

(4) しかし、過度の補正は心血管および腎疾患を悪化させる可能性がある。

心臓病と腎臓病はお互いに密接な関係にあり、循環器専門医としては腎臓病の病態を把握し、総合的に心臓病の治療にあたらなければならない。

文献

- 1) Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, van Veldhuisen DJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-210.
- 2) McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, Chen SC, Li S, Singh A, Norris KC, Klag MJ, Bakris GL; for the KEEP Investigators. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007; 167: 1122-1129.
- 3) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
- 4) Inoue T, Ikeda H, Nakamura T, Abe S, Taguchi I, Kikuchi M, Toyoda S, Miyazono M, Kishi T, Sanai T, Node K. Potential benefit of statin therapy for dyslipidemia with chronic kidney disease: Fluvastatin Renal Evaluation Trial (FRET). *Intern Med* 2011; 50: 1273-1278.
- 5) Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 8) : viii7-viii12.
- 6) Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66: 1131-1138.
- 7) Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66: 753-760.
- 8) Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, Burton PB. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110: 149-154.
- 9) Palazzuoli , Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Giannotti G, Calabrò A, Campagna SM, Nuti R. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J* 2006; 152: 1096. e9-1096. e15.
- 10) Fujiwara N, Nakamura T, Sato E, Kawagoe Y, Hikichi Y, Ueda Y, Node K. Renovascular protective effects of erythropoietin in patients with chronic kidney disease. *Intern Med* 2011; 50: 1929-1934.
- 11) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084.
- 12) Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
- 13) 日本透析医学会. 2008年版 日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. *日透析医学会誌* 2008; 41: 661-716.